

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

68

ANNÉE 1918

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean LERAY

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Nantes le 29 Juin 1890

Des Réactions vésiculaires

au cours de la

Vaccinothérapie de la Fièvre typhoïde

et de la

Vaccination antityphoïdique

Président : M. GILBERT, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI^e)

1918

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1918

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean LERAY

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Nantes le 29 Juin 1890

Des Réactions vésiculaires

au cours de la

Vaccinothérapie de la Fièvre typhoïde

et de la

Vaccination antityphoïdique



Président : M. GILBERT, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI^e)

1918

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie topographique	AUGUSTE BROCA
Physiologie	CH. RICHEL
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	N.
Pathologie chirurgicale	TEISSIER
Anatomie pathologique	LEJARS
Histologie	LETULLE
Opérations et appareils	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	N.
Thérapeutique	POUCHET
Hygiène	N.
Médecine légale	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
	DEBOVE
Clinique médicale	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	HUTINEL
Maladies des enfants	N.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	N.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PIERRE MARIE
Clinique des maladies du système nerveux	DELBET
Clinique chirurgicale	QUENU
	N.
Clinique ophtalmologique	HARTMANN
Clinique des maladies des voies urinaires	DE LAPERSONNE
	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique	RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique chirurgicale infantile	POZZI
Clinique thérapeutique	KIRMISSON
Hygiène et Clinique de la première enfance	ALBERT ROBIN
	MARFAN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SCHWARTZ (A.)
BRUMPT	LABBE (H.)	MULON	SICARD
CAMUS	LAINEL-LAVASTINE	NICLOUX	TANON
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TERRIEN
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TIFFENEAU
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	VILLARET
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	ZIMMERN
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de clinique médicale à la Faculté.
Officier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider cette thèse.*

A MES MAÎTRES

LE DOCTEUR E. MOSNY

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine

LE DOCTEUR G. OLLIVE

Professeur à l'École de Médecine de Nantes

*En reconnaissance de l'affectueuse sollicitude
qu'ils m'ont toujours témoignée.*

A MES MAITRES
A L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DANS LES HÔPITAUX DE NANTES

Hommage de mon respectueux et fidèle souvenir.

A MES MAÎTRES
DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR MOSNY

Médecin de l'hôpital Saint-Antoine

MONSIEUR LE DOCTEUR BERGÉ

Médecin de l'hôpital Broussais

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUPRÉ

Médecin de l'hôpital Laënnec

MONSIEUR LE DOCTEUR THIBIERGE

Médecin de l'hôpital Saint-Louis

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CASTAIGNE

Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR KÜSS

Médecin Chef du Sanatorium d'Angicourt

A MONSIEUR LE DOCTEUR BARBIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR TIXIER

chefs de clinique à la Faculté

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR CASTAIGNE

Professeur agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

*Qui m'a inspiré cette thèse. Hommage
de ma vive gratitude.*

Des Réactions vésiculaires
au cours de la
Vaccinothérapie de la Fièvre typhoïde
et de la
Vaccination antityphoïdique

I

INTRODUCTION

**Les cholécystites typhiques
et paratyphiques (1)**

Toutes les maladies infectieuses capables de provoquer une affection des voies biliaires peuvent se compliquer de cholécystites.

Mais parmi elles la fièvre typhoïde est la maladie que l'on rencontre le plus souvent à l'origine de celles-ci.

De nombreux travaux que nous passerons plus loin en revue ont prouvé cette affinité du bacille typhique pour les voies biliaires.

1. Gilbert et Thoinot, *Nouveau traité de médecine* ; Chauffard, in, *Traité de médecine* Charcot, Bouchard, Brissaud ; Castaigne et Chiray, *Manuel des maladies du foie et des voies biliaires*, in Debove, Achard, Castaigne.

La constance de la « bacillocholie » au cours de la fièvre typhoïde est aujourd'hui un fait qu'ont confirmé à nouveau les recherches expérimentales et les résultats d'interventions opératoires de ces dernières années (Grimm-Dehler) (1).

Pour Chiari les altérations de la vésicule biliaire au cours de la fièvre typhoïde sont constantes et Forster et Kayser ont confirmé ces constatations.

Cliniquement l'inflammation des canaux biliaires est parfois si légère et si fugace qu'elle passe inaperçue (2).

Mais il n'en est pas toujours ainsi; elle se présente alors avec une symptomatologie bien nette que les nombreuses observations publiées (certaines d'entre elles tout récemment) ont contribué à élucider et que nous résumerons dans le chapitre suivant.

1. Quenu et Duval, Rapports au Congrès international de chirurgie à Bruxelles 1908.

2. Sacquépée, *les Porteurs de germes* (Bulletin Institut Pasteur, 1910).

ÉTUDE CLINIQUE

Ces cholécystites ont une allure variable suivant leur date d'apparition.

Aussi a-t-on depuis longtemps distingué deux types bien différenciés : les unes précoces, les autres tardives.

A. — Cholécystites précoces

Elles passent souvent inaperçues.

Elles surviennent en effet au septième jour, ou au huitième (Louis), au neuvième (Parmentier), ou même du huitième au dix-huitième jour (Nobécourt, Paiseau et Marmier) (1), alors que la dothiériémie est en pleine évolution, et la courbe thermique n'est pour ainsi dire pas modifiée.

Le seul symptôme permettant d'en faire le diagnostic est un endolorissement de la région vésiculaire, avec dans certains cas une légère contracture de défense. Exceptionnellement se présentent d'autres manifestations discrètes, comme un peu de subic-

1. Nobécourt, Paiseau et Marmier, Soc. médic. Hôp. Paris, juin 1915.

tère des conjonctives. Le tout disparaît généralement en quelques jours.

Lorsque les cholécystites surviennent un peu plus tardivement, en pleine période d'état, leur allure clinique n'est pas différente, et ceci explique sans doute pourquoi MM. Nobécourt, Paiseau et Marmier étendent jusqu'au dix-huitième jour la date d'apparition des cholécystites dites précoces.

Et en effet, à cette période de la dothiéntérie, l'état typhique du malade, l'adynamie, le ballonnement du ventre, contribuent à donner à la complication vésiculaire son maximum de latence.

Les symptômes douloureux sont cependant parfois assez nets pour attirer l'attention. Les interprétations erronées sont alors fréquentes, la douleur de la cholécystite étant attribuée à une exagération de la douleur de la fosse iliaque existant chez tous les typhiques, ou à un début de réaction péritonéale au voisinage de plaques de Peyer ulcérées.

« Ce sont des cas où, lorsqu'à la suite de ces symptômes survient une péritonite généralisée mortelle, la mort est attribuée naturellement à une perforation intestinale, et où l'on est étonné à l'autopsie, d'en trouver la cause dans la vésicule biliaire perforée ou non (1) ».

1. Castaigne, *Maladies du foie*.

B. — Cholécystites tardives

Dans cette forme, le tableau clinique est généralement très net.

Beaucoup plus fréquentes que les précédentes, elles se rencontrent dans la majorité des cas pendant le troisième septennaire, ou plus tard.

Ce sont les *cholécystites de la convalescence*.

La fièvre, la diarrhée, les phénomènes douloureux ont disparu depuis quelques jours, l'alimentation a même souvent été reprise, lorsque quelques troubles digestifs apparaissent, un état saburral, une diminution de l'appétit généralement très marquée.

Le malade présente même parfois des nausées pouvant aller jusqu'aux vomissements bilieux : Prodromes généralement très rapides, suivis d'une montée brusque de la température.

C'est là le signe le plus net, attirant le premier l'attention ; mais en même temps le malade se plaint de souffrir de l'hypocondre droit, puis peu à peu une tuméfaction hépatique apparaît.

Ces trois symptômes caractérisent l'affection à sa période d'état.

La fièvre a suivant les cas un type variable. Succédant habituellement à une période d'apyrexie complète, ou presque, elle présente parfois le type bilio-septique de M. Chauffard, parfois l'allure de la « fièvre intermittente » décrite par Monneret et Charcot avec les trois stades de frissons, chaleur, sueurs très

abondantes à type d'accès palustre ; exceptionnellement, elle est plus élevée, présentant une courbe en plateau aux environs de 40 degrés.

La *douleur* n'existe pas seulement à la pression, les malades s'en plaignent parfois assez vivement en accusant en même temps des irradiations dans le dos, dans les reins (Chantemesse), dans l'épaule droite (Parmentier), entre les épaules (Erdmann).

Cette douleur est augmentée par les mouvements et les déplacements du malade. Elle est d'autre part mal localisée, siégeant soit au niveau du côté droit, soit au pourtour de l'ombilic. Aussi est-il indispensable, suivant le conseil de M. Quénu, d'explorer la région douloureuse par des pressions successives. On trouve alors une plaque plus sensible, au-dessus du point de Mac Burney sur le bord externe du muscle droit, à l'angle du rebord costal et du muscle.

Kelly insiste sur la douleur épigastrique, et estime que chez un typhique, une sensation douloureuse à l'épigastre associée à un état nauséeux doit faire penser à une cholécystite.

La *tuméfaction hépatique* est généralement précoce, pouvant atteindre la grosseur d'une orange, gagner l'ombilic, et dépasser la ligne médiane.

Tardive, beaucoup plus forte et plus brusque, elle est due à la péritonite localisée et caractérise généralement des formes graves.

A côté de ces trois symptômes capitaux, on observe parfois de la contracture localisée et de la *défense du muscle droit* ; celle-ci, associée parfois à

de l'hypéresthésie cutanée constitue avec la douleur une triade symptomatique analogue à celle de l'appendicite.

Une dyspnée *sine materia* traduit parfois l'atteinte du diaphragme par l'inflammation.

MM. Nobécourt, Paiseau et Marmier, dans leur communication récente, signalent l'existence d'une splénomégalie, alors que l'hypertrophie de la rate de la dothiéntérie avait regressé.

Enfin l'ictère (tantôt à type catarrhal, tantôt à type infectieux, exceptionnellement à allure d'ictère grave) doit toujours être recherché, car dans les formes latentes, il peut constituer un puissant moyen de diagnostic.

Complications. — On peut, dans certains cas, observer une réaction péritonéale par péricholécystite adhésive se terminant soit par la résolution, soit par la perforation vésiculaire, simulant très exactement dans ce cas le tableau de la perforation intestinale.

Mais ce sont là, à vrai dire, des cas exceptionnels, la résolution sans complications en une dizaine de jours étant habituelle, avec toutefois la possibilité de rechutes (MM. Nobécourt, Paiseau et Marmier en citent une observation où la rechute a coïncidé avec une réapparition de la fièvre typhoïde).

Aussi le pronostic de ces cholécystites est-il généralement bénin.

On a même décrit des formes cliniques particulières de durée très courte, à résolution très rapide,

rencontrées fréquemment au cours de la convalescence, quelquefois très tardivement.

Ces formes ont déjà été signalées par M. Quénu, par M. Sacquepée (1). MM. Castaigne et Paillard (2) ont attiré l'attention sur ces « cholécystites atténuées ».

Enfin M. Castaigne a eu récemment l'occasion d'en observer dans son service antityphoïdique de Vichy plusieurs cas typiques dont quelques observations ont été reproduites par Picot (thèse Paris 1916). Ces formes cliniques paraissent, à divers titres, dignes d'attirer l'attention.

Elles sont essentiellement caractérisées par des élévations subites de température, quelquefois par une seule poussée fébrile rapide se traduisant sur la feuille par un *clocher biliaire*.

On pense d'abord à une rechute ; mais, quelques nausées ou quelques vomissements bilieux, la localisation douloureuse (parfois très discrète d'ailleurs) de la région vésiculaire attirent l'attention de ce côté.

La crise dure peu, et quelques jours après cet incident, la convalescence reprend généralement son cours normal. Cependant, les rechutes ne sont pas exceptionnelles et l'on peut se demander si ces sujets ne gardent pas une persistance d'état infectieux vésiculaire n'attendant qu'une occasion de se manifester à nouveau.

1. Société médic. des Hôpitaux de Paris, mai 1910 : *Forme abortive de cholécystite chez un typhique convalescent*.

2. *Journal médical français*, 1913.

Les travaux de MM. Quénu et Duval, les expériences de MM. Netter et Ribadeau-Dumas ont montré la possibilité de semblables processus (Société de Biologie, 1905).

Remarquons enfin le rôle incontestable joué par les affections antérieures des voies biliaires sur les localisations d'emblée au niveau de cet appareil : Demanche dans sa thèse avait noté la fréquence marquée d'antécédents lithiasiques chez les malades faisant des réactions vésiculaires au cours de la fièvre typhoïde ; plusieurs auteurs en ont rapporté d'autres exemples.

Nous aurons l'occasion, au cours de cette thèse, de revenir sur ce processus d'ordre général suivant lequel une atteinte antérieure d'un organe favorise la localisation à son niveau d'une infection d'origine sanguine.

PATHOGÉNIE

1° Théorie ascendante

Les expériences déjà anciennes de Duclaux et Netter avaient montré que les voies biliaires sont aseptiques à l'état normal, mais que le canal cholédoque jusqu'à une certaine distance de son embouchure est habité par des bactéries.

En 1890 MM. Gilbert et Girode montrèrent que les voies biliaires pouvaient être envahies par les bactéries de l'intestin, et publièrent la première observation bactériologique d'infection des voies biliaires par le bacille d'Eberth.

Depuis lors se succédèrent de nombreux travaux, les recherches expérimentales de Charrin et Roger, la thèse de Dupré (1891), celles de Dominici (1894), Létienne, les observations de Gilbert et Lereboullet (1900), de Bezançon sur la cholécystite éberthienne (1901), de Gilbert et Lippmann sur la bactériologie des cholécystites (1902), de Quénu et Duval (Congrès de Bruxelles 1908), pour ne citer que les principaux.

De nombreuses expériences prouvèrent également

que contrairement à l'opinion admise depuis longtemps la bile n'avait pas un pouvoir bactéricide Gley et Lambling puis MM. Gilbert, Dominici, Lereboullet montrèrent que les principaux microbes et en particulier le bacille d'Eberth cultivent admirablement dans des milieux additionnés de proportions même fortes de bile (1).

L'hypothèse émise dès 1890 par MM. Gilbert et Girode sur la possibilité d'une infection ascendante des voies biliaires par le bacille d'Eberth était pleinement confirmée.

2° Théorie descendante

Mais dans ces dernières années, des notions nouvelles sont venues prendre naissance à côté des précédentes. MM. Gilbert et Girode avaient admis également depuis longtemps la possibilité d'infection des voies biliaires par angiocholite descendante.

M. Widal et ses élèves, Lemierre et Abrami ont confirmé cette manière de voir, et en ce qui concerne la fièvre typhoïde ils ont montré qu'elle n'était pas une infection localisée à l'intestin, que l'hémoculture est positive dès les premiers jours de la maladie avant l'apparition de tout symptôme intestinal, et que la dothiéntérie ne constitue pas

1. Garnier, Lereboullet, etc, *Maladies du foie et leur traitement*; Abrami et Lemierre, *Presse médicale* 1907; Abrami, Thèse Paris, 1910.

autre chose qu'une modalité du processus éberthien (1).

Pour M. Charles Richet fils l'inoculation intestinale se fait directement par voie sanguine, et cela semble probable au moins pour une part.

Mais de nombreux travaux et en particulier ceux de Lemierre et Abrami, Doërr, Chiarolanza, etc., ont montré le rôle capital, pour cette inoculation de l'élimination par la bile, des microbes présents dans la circulation.

Donc dans la majorité des cas la bacillocholie est l'étape intermédiaire entre la bacillémie et l'infection de l'intestin.

De nombreux faits cliniques, ceux de Guarniéri, Longuet, Blumenthal, ceux cités par MM. Bezançon et Philibert, plus récemment par M. Jean Minet (*Presse médicale* 1916) concernant des formes d'infection éberthienne avec localisation d'emblée sur l'appareil biliaire sont venus appuyer cette nouvelle conception de l'infection descendante par voie sanguine qui à l'heure actuelle a pris une place importante dans la pathogénie des cholécystites éberthiennes à côté de la théorie par voie ascendante et à point de départ intestinal.

1. Castaigne et Paillard, *Journal médical français* 1913; Audibert, *Revue générale Gaz Hôpitaux* : L'Eberthémie.

II

ETUDE CLINIQUE DES RÉACTIONS VÉSICULAIRES

AU COURS DE LA VACCINOTHÉRAPIE DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE ET AU COURS DE LA VACCINATION ANTITYPHOÏDIQUE

Etant données, d'une part, la fréquence de l'infection des voies biliaires au cours de la fièvre typhoïde, et d'autre part la notion acquise, en ces dernières années, ainsi que nous l'avons vu plus haut, de l'infection des voies biliaires par voie sanguine, il ne semble pas impossible *a priori*, d'observer des accidents du même genre au cours de la vaccination antityphoïdique véritable « fièvre typhoïde en miniature » ainsi que le fait remarquer M. Noël Fiessinger dans un article récent (1).

Remarquons toutefois combien il serait inexact de rapprocher jusqu'à les identifier le processus de la vaccination par injection de bacilles morts et celui

1. Noël Fiessinger, *les Contre-indications de la vaccination antityphoïdique* (*Journal des Praticiens* 1915); *The contraindications of anti typhoid fever vaccination* (*Medical Press and circular* 1917).

de la bacillémie éberthienne ou para-éberthienne observée au cours des dothiéntéries, et de croire à la possibilité dans le premier cas, d'observer des accidents infectieux biliaires aussi aigus que ceux décrits dans le chapitre précédent.

Les faits cliniques confirment d'ailleurs cette manière de voir.

Il n'a pas été signalé à notre connaissance de réactions hépatiques ou vésiculaires bien nettes à la suite de la vaccination antityphoïdique *de sujets sains*.

M. Vincent en particulier a insisté à plusieurs reprises sur ce fait.

A) Réactions vésiculaires au cours de la vaccinothérapie.

Mais en revanche, divers auteurs ont signalé des accidents parfois sérieux au cours d'injections de vaccin antityphique chez des « porteurs de germes » ou pendant une fièvre typhoïde en évolution.

Cléments et Dawson (1) traitant par le vaccin antityphique autogène un militaire porteur de germes, à la cinquième injection de 500 millions de bacilles une réaction locale très minime accompagnée d'une douleur de la vésicule biliaire ayant duré deux jours.

Une nouvelle injection de 600 millions pratiquée

1. Cléments et Dawson in *Journal of the Royal Army Medical Corps*, 1912.

trois semaines après, provoqua de nouveau une réaction locale minime, puis cinq jours plus tard une légère élévation de température à 38 degrés, des vomissements bilieux, une vésicule biliaire appréciable au palper et sensible. Le diagnostic de cholestite n'était pas douteux, et les signes persistèrent pendant une semaine.

— M. Netter a publié à plusieurs reprises (1) des observations d'accidents du même genre.

OBSERVATION I

(Résumée in Weinsweig. Thèse Paris, 1913).

Marc B..., neuf ans et demi, entre le 9 avril.

Léger épistaxis. Céphalée. Langue saburrale, sèche. Ventre légèrement météorisé et un peu douloureux à la palpation, surtout dans la région ombilicale.

Pas de taches rosées. Rate augmentée de volume 11/14.

Séro-diagnostic négatif, hémoculture positive.

10 avril. — Injection de 1.000 millions de vaccin de Besredka.

11 avril. — Diarrhée, incontinence des matières fécales, quelques taches rosées.

Légère réaction locale au niveau de l'injection du vaccin.

12 avril. — Diarrhée moins abondante, ventre un peu plus tympanisé. Rate 14/18.

13 avril. — Ventre ballonné, vomissements. Rate 17/18.

1. Netter, Société médicale des Hôpitaux, 18 juillet 1913;
Société médicale des Hôpitaux, 28 novembre 1913.

15 avril. — Nouvelles taches rosées. Rate 11/12.

16 avril. — Rate 8/7.

17 avril. — Foie augmenté de volume : 13 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

18 avril. — La vésicule biliaire très augmentée de volume dépasse le bord inférieur du foie.

20 avril. — On sent toujours la vésicule biliaire.

21 avril. — La vésicule est toujours perceptible mais beaucoup moins tendue.

22 avril. — La vésicule n'est plus délimitable à la percussion. Rate 5/8.

24 avril. — On ne sent plus de vésicule biliaire et l'on perçoit seulement, à la palpation, une mince languette résistante.

28 avril. — On ne sent plus la vésicule depuis plusieurs jours.

29 avril. — Injection de 25 millions.

30 avril. — Injection de 25 millions.

1^{er} mai. — Nouvelle tuméfaction vésiculaire.

2 mai. — Même état que la veille.

3 mai. — Vésicule biliaire perceptible mais non délimitable à la percussion.

5 mai. — Vésicule non perceptible.

7 mai. — Vésicule non perceptible.

M. Netter rapprochant cette observation de celle publiée par Cléments et Dawson conclut que l'injection de vaccin antityphique qui peut provoquer une poussée de cholécystite chez un convalescent conservant encore des germes dans la vésicule après

guérison de la maladie peut faire de même au cours de la période d'état.

— A la séance de la Société médicale des Hôpitaux du 28 novembre 1913, M. Netter rappelant sa communication précédente, ajoute que dans une nouvelle série d'observations il a noté une fois encore, le surlendemain de l'injection, une poussée de cholecystite ayant duré plus d'une semaine, et caractérisée par une tuméfaction importante et très douloureuse de la vésicule biliaire.

Faisant remarquer qu'avant ces tentatives de vaccinothérapie il n'avait pas vu un seul cas de détermination du côté de la vésicule biliaire chez les enfants à l'hôpital Trousseau depuis 1895, il constate que les accidents qu'il signale lui paraissent imputables à la médication.

A la même séance de la Société médicale des Hôpitaux MM. Thirollox et Bardon ont cité l'observation d'une malade atteinte de fièvre typhoïde grave, traitée par deux injections (de 1.200 millions et de 200 millions) de vaccin antityphique et chez laquelle ils trouvèrent à l'autopsie une grosse vésicule renfermant trois calculs volumineux et perforée au niveau du fond.

Enfin MM. Brouardel et Giroux (1) signalèrent qu'ayant fait deux injections de vaccin polyvalent à une jeune fille atteinte de fièvre typhoïde très

1. Brouardel et Giroux, Société médicale des Hôpitaux, 5 décembre 1913.

grave, ils constatèrent le lendemain de la première injection une poussée appendiculaire très nette, et quarante-huit heures après la deuxième injection faite six jours après la première, une poussée de cholestite caractérisée par une tuméfaction très douloureuse de la vésicule, ayant persisté pendant une dizaine de jours.

La possibilité d'accidents vésiculaires au cours de la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde nous semble prouvée par les observations ci-dessus, et comporte par là même des conclusions d'ordre pratique :

Dans un livre récent (1) MM. Vincent et Muratet recommandent de ne pas employer dans la vaccinothérapie des doses d'antigène trop élevées pouvant être dangereuses et de les injecter au début ou dans les deux premières semaines de la maladie, alors que le patient possède encore des réserves défensives, et qu'il n'est pas intoxiqué à l'excès.

Dans un article récent M. Castaigne (2) a insisté sur les bons effets de la vaccinothérapie à la période de début de la maladie.

Ces remarques ne prendront que plus de valeur dans les cas où la vésicule biliaire est sensible dès le début de la maladie et où l'on peut redouter une complication du côté de cet appareil ; elles auront à plus forte raison pour conséquence de restreindre les doses ou de supprimer complètement les injections

1. Vincent et Muratet, *Fièvres typhoïdes*. Paris, 1917.

2. Castaigne, *Paris médical*, 1917.

si des réactions apparaissent au cours de la bactériothérapie.

B. — Réactions vésiculaires chez des sujets à antécédents hépatiques ou lithiasiques

Il existe également une autre catégorie d'accidents consécutifs à la vaccination antityphoïdique. Ce sont ceux observés chez les *sujets à passé pathologique biliaire*.

Ces accidents n'ont été jusqu'ici signalés, à notre connaissance, que par Picot (th... Paris 1916) sans que des observations en aient été publiées, et nous nous proposons de les étudier plus complètement dans ce chapitre.

Assez nombreux furent, croyons-nous, les médecins militaires qui, à la suite de vaccinations antityphoïdiques constatèrent chez certains sujets, généralement après la première injection, une réaction fébrile assez marquée, accompagnée de subictère et d'une légère douleur au niveau de l'hypocondre droit.

Accidents ordinairement légers, fugaces, permettant même souvent à cause de leur bénignité de faire les quatre injections nécessaires à l'immunisation complète.

Nous pensons, d'après les exemples que nous avons pu observer, que ces cas correspondent à des sujets présentant le syndrome décrit par M. Gilbert sous le nom de cholémie familiale.

Mais nous voudrions limiter notre étude aux acci-

dents observés chez des sujets à antécédents lithiasiques.

Ces accidents ont alors une symptomatologie mieux caractérisée, sont plus facilement observables et présentent par suite une plus grande valeur clinique.

Nous en citons ci-dessous plusieurs observations.

OBSERVATION II

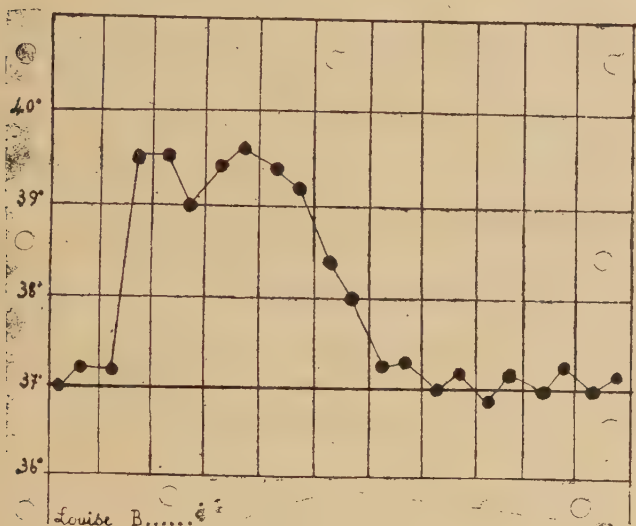
(Communiquée par M. le D^r Castaigne.)

Louise B..., dix-huit ans, infirmière dans le service des typhiques de l'hôpital 75, à Vichy. A eu dans son enfance une coqueluche prolongée, une rougeole, et à quinze ans un embarras gastrique fébrile mal déterminé qui peut bien avoir été une fièvre typhoïde passée inaperçue. Toujours est-il que depuis cette époque, jusqu'à maintenant, elle a eu (en trois ans par conséquent) cinq crises de coliques hépatiques des plus nettes, dont l'une s'est accompagnée d'ictère franc.

Au moment où l'ordre arriva de vacciner toutes les infirmières contre la fièvre typhoïde, nous eûmes un moment d'hésitation avant de la vacciner en raison de l'embarras gastrique qu'elle avait présenté antérieurement et qui pouvait être une fièvre typhoïde l'ayant déjà vaccinée suffisamment. Dans le doute, nous avons pratiqué une séro-réaction qui fut négative pour le bacille d'Eberth et les para-typhiques A et B. Dans ces conditions, nous nous sommes décidés à pratiquer la vaccination antityphique avec le vaccin à l'éther qui était alors seul employé dans la XIII^e région.

Dès la première injection, exactement trente-six heures

après la piqûre, la malade fut prise d'une crise douloureuse, la plus intense qu'elle ait eue au point de vue douleur. En même temps, la température qui le matin avant l'injection était à 37 degrés, et le soir, douze heures après, était à 37°2, ainsi que le lendemain vingt-quatre heures après, monta brusquement à 39°5, trente-six heures après l'injection.



Ces deux phénomènes douleur et fièvre se maintinrent cinq jours sans variation, nécessitant l'emploi de la morphine et l'application de glace sur le ventre.

Le troisième jour apparut de l'ictère avec décoloration des matières et réaction des pigments et des sels biliaires dans les urines; cet ictère allant en progressant pendant trois jours, mais mit dix-huit jours à disparaître complètement.

Au quinzième jour il y avait encore une réaction biliaire très nette des urines.

La région vésiculaire, qui n'était pas douloureuse entre les crises avant l'injection de vaccin antityphique, resta très nettement sensible encore deux mois après cette crise de cholécystite aiguë.

On peut donc résumer cette observation de la façon suivante : malade ayant eu déjà cinq crises de coliques hépatiques peu douloureuses et sans fièvre, et qui présenta trente-six heures après une seule injection de vaccin antityphique une poussée de cholécystite très intense avec douleurs extrêmement violentes, fièvre élevée et ictère.

Si nous ajoutons que depuis trois ans la malade n'a plus eu de crises fortes, et qu'avant elle n'en avait jamais eu — à beaucoup près — d'aussi violente, nous sommes donc en droit d'attribuer cette réaction à l'injection antityphique.

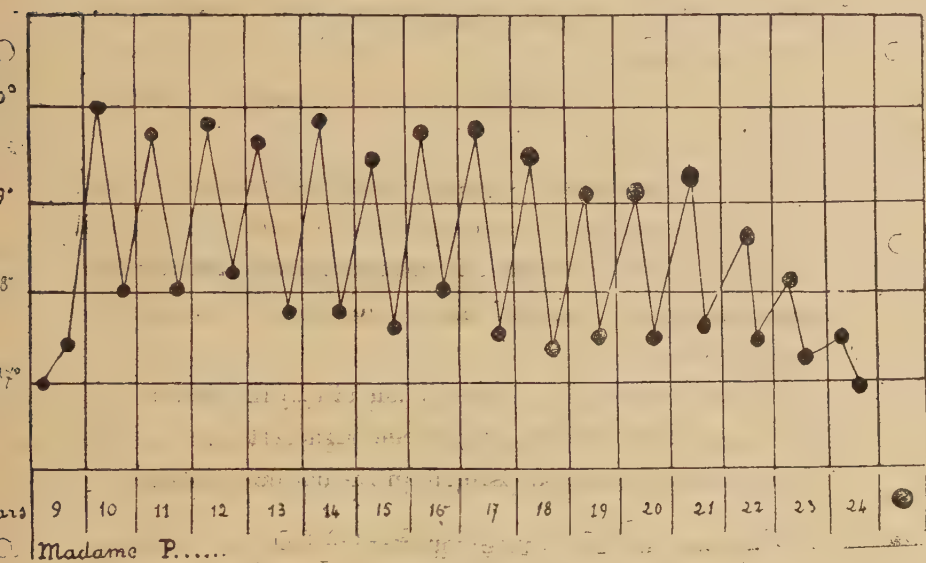
OBSERVATION III

(Communiquée par M. le Dr Castaigne.)

Mme P..., âgée de trente-six ans, infirmière à l'hôpital 75 à Vichy dans le service des typhiques. A présenté une série de coliques hépatiques très douloureuses, mais toujours sans fièvre et sans ictère. Il est difficile de dire quelle est l'origine de la lithiase, mais elle signale qu'elle a eu à dix ans une maladie fébrile qui a duré plus d'un mois et qu'on a diagnostiquée fièvre muqueuse. Mais, sa première crise hépatique n'a débuté qu'à l'âge de vingt-deux ans, sans

cause surajoutée apparente d'ailleurs. Elle en a eu huit qui ont nécessité l'emploi de la morphine.

La séro-réaction faite avant toute vaccination est absolument négative pour l'Eberth et les para-typhiques.



La première injection est faite le 8 mars avec du vaccin à l'éther : dès le lendemain 9 mars, trente heures après l'injection, la malade présente une crise hépatique des plus violentes et le lendemain 10 mars, elle a brusquement une température de 40 degrés, avec frisson intense et prolongé, suivi de transpiration.

Le soir la température descend à 38 degrés, pour remonter le lendemain.

Les jours suivants (pendant quinze jours) la malade présente une crise fébrile avec la même allure ressemblant à un

accès paludéen, mais la malade n'en a jamais eu antérieurement et n'a jamais habité de régions palustres.

Le quatrième jour (le 13 mars) on constate de l'ictère avec réaction urinaire très intense, coloration des conjonctives, et décoloration des matières ; pendant cinq jours ce syndrome ictérique alla en croissant puis diminua pour disparaître le vingtième jour.

La température persista autour de 38 degrés jusqu'au dix-huitième jour.

Quant à la douleur, elle resta très intense pendant douze jours, nécessitant l'application de glace et une injection de morphine ; du douzième au vingt-cinquième jour elle fut encore forte et ne disparut complètement que le trente-cinquième jour.

La convalescence fut longue, la malade ayant maigri de 12 kilogrammes pendant la période aiguë, et elle ne put reprendre son service à l'hôpital qu'au bout de trois mois.

En somme, après une seule injection de vaccin à l'éther, une lithiasique ancienne présenta une cholestite aiguë très sérieuse dont l'intensité fut beaucoup plus considérable que celle des autres crises qu'elle avait eues antérieurement.

OBSERVATION IV (Résumée)

(Communiquée par M. le Dr Castaigne.)

Médecin aide-major W..., lithiasique d'ancienne date, reçoit la série complète de vaccin chauffé, sans réaction fébrile à la suite des trois premières doses.

Mais après la quatrième injection, il présenta une crise de cholécystite dont l'intensité et la durée furent beaucoup plus considérables que les précédentes. Il resta au lit trois semaines avec des poussées douloureuses subintrantes et une fièvre persistante autour de 38 degrés.

Depuis lors sa vésicule est restée constamment douloureuse si bien qu'on a été obligé de le mettre hors cadre.

OBSERVATION V

(Recueillie dans le service du Dr Castaigne)

Soldat L... Guillaume, trente-cinq ans.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires et personnels. Pas d'hérédité arthritique, pas de crises lithiasiques.

Au front depuis le début dans un bataillon de chasseurs, il est évacué le 4 février 1916 pour embarras gastrique (céphalée, quelques troubles digestifs. Température 38°2.

Séjour à l'infirmerie pendant douze jours puis évacuation sur l'hôpital de Gérardmer, où il séjourne pendant un mois. Persistance d'une légère élévation de température avec d'ailleurs une courbe irrégulière, troubles digestifs peu marqués, absence de diarrhée, pas de sérodiagnostic.

Pendant la dernière semaine de son séjour, le malade commence à se plaindre d'une douleur au niveau de l'hypocondre droit, présente du subictère des conjonctives, a quelques nausées mais pas de vomissements.

Evacuation sur l'hôpital de Luxeuil le 17 mars.

Persistance de la fièvre et de la douleur de l'hypocondre droit.

Le 24 mars, première crise nette de colique hépatique;

douleurs très violentes, nettement localisées au point vésiculaire, ictère, pigments biliaires dans les urines, décoloration des selles, poussées de température.

Les phénomènes aigus disparaissent peu à peu.

Après un séjour de cinq semaines à l'hôpital il est évacué sur Lyon où il présente successivement deux crises moins violentes jusqu'à son séjour à Vichy où il fait une cure du 12 juillet au 3 août 1916.

Pas d'autre crise pendant l'année 1916.

Le 28 janvier 1917 pendant un séjour à son dépôt il reçoit une injection de 1 centimètre cube de TAB. (le malade n'avait été jusqu'à cette date jamais vacciné). Il est pris dans les vingt-quatre heures de douleurs violentes dans l'hypocondre droit, présente du subictère, a de la fièvre (38°7). Cette température ainsi que les phénomènes douloureux disparaissent dans une semaine, mais la réaction fut jugée assez vive pour qu'il soit dispensé de la deuxième injection de 1 cmc. 1/2 qu'il devait recevoir.

Depuis cette époque le malade a présenté plusieurs poussées vésiculaires qui nécessiteront une intervention opératoire que les hésitations du malade ont seules retardée jusqu'ici.

La relation existant entre ces accidents vésiculaires et la vaccination nous semble démontrée de manière incontestable par leur mode d'apparition relatée dans les observations ci-dessus.

Leur gravité et leur durée furent d'autre part assez grandes pour qu'elles ne puissent pas être considérées comme négligeables.

M. Noël Fiessinger énumérant dans un article déjà cité les contre-indications de la vaccination antityphoïdique cite parmi elles les cirrhoses avec ou sans ictère, les lithiasiques, etc...

Nous ne croyons pas que cette contre-indication ait été signalée par d'autres auteurs.

Nous reconnaissons d'ailleurs volontiers que des nombreuses discussions survenues pendant ces dernières années sur cette question, des statistiques produites et des avis formulés à leur sujet, résulte la nécessité de ne vacciner que des sujets sains, sans tares antérieures.

M. H. Vincent (1) lui-même a insisté à différentes reprises sur cette nécessité et s'est exprimé encore tout récemment d'une manière identique.

Les sujets à antécédents hépatiques en général et les anciens lithiasiques en particulier ne peuvent pas être placés dans cette catégorie.

Mais, étant donné la difficulté qui peut se présenter en pratique et dans certains cas à faire ces diagnostics rétrospectifs et, d'autre part, l'intérêt qui nous semble leur être attaché, nous pensons qu'il est préférable, à l'exemple de M. Noël Fiessinger de spécifier nettement la nécessité d'exempter ces sujets de la vaccination.

1. H. Vincent : Vème Réunion sanitaire provinciale, nov. 1913 ;
H. Vincent et Muratet, *Fièvres typhoïdes et paratyphoïdes*, 1917.

III

PATHOGÉNIE DES ACCIDENTS OBSERVÉS

Il nous reste maintenant à émettre des hypothèses sur la pathogénie des accidents observés.

A la suite de l'injection du vaccin survient toujours au niveau du point de l'inoculation une réaction locale d'intensité variable.

Cette réaction est caractérisée par de la douleur, de la chaleur, enfin un gonflement oedémateux quelquefois très marqué. La douleur, spontanée, exagérée par la pression et les mouvements, se répercute parfois dans l'aisselle et dans le bras correspondant. Enfin on observe exceptionnellement des trainées lymphangitiques ou des poussées ganglionnaires.

Le plus souvent d'ailleurs cette réaction est minime, passagère, ne présentant aucun caractère de gravité ; son intérêt résidant dans ce fait qu'elle constitue, semble-t-il, une véritable « cutiréaction » provoquée par l'introduction au sein de l'organisme d'éléments figurés microbiens et qu'elle est en somme une image réduite du processus de réaction générale de l'organisme vis-à-vis du virus injecté.

Dans un article tout récent (Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1917). M. Ribadeau-Dumas étudie ces phénomènes d'*hyperhémie typho-vaccinale*, prédominant suivant les cas au niveau d'un viscère ou d'un autre.

La congestion typho-vaccinale, dit-il, est un fait d'observation banale, et il signale plus particulièrement deux de ces localisations : l'une pulmonaire, se traduisant par une légère oppression, une diminution de transparence générale des deux poumons, l'autre nerveuse, caractérisée principalement par une hypertension du liquide céphalo-rachidien. Ces symptômes furent toujours très fugaces et ne présentèrent aucun caractère de gravité. Toutefois, et c'est pour cette raison que nous les signalons dans ce chapitre, ils mettent en valeur l'état congestif typho-vaccinal et montrent que dans certains cas les symptômes observés ont un substratum organique réel.

M. Satre (*Progrès médical*, Paris, 1916) a signalé également des réactions orchi-épididymo-funiculaires qu'il considère comme des phénomènes congestifs fluxionnaires, en rapport avec des modifications circulatoires toujours simples et transitoires.

Nous avons tenu à rappeler l'existence de ces diverses réactions, car elles nous semblent présenter un certain intérêt pour l'explication des accidents signalés dans le chapitre précédent.

En effet, dans sa communication à la Société médicale des Hôpitaux, M. Ribadeau-Dumas fait remarquer que ces phénomènes d'*hyperhémie typho-vacci-*

nale, prédominant au niveau d'un viscère, suivant, dit-il, le tempérament du sujet.

Divers auteurs ont également montré à plusieurs reprises, le rôle que peuvent jouer des lésions antérieures d'un appareil sur la localisation de ces réactions post-vaccinales.

M. Méry a communiqué à la Société médicale des Hôpitaux (7 mai 1915) une observation du Dr Poireau-Delpech relatant une hématomose survenue chez un porteur d'ulcus latent à la suite de la vaccination antityphoïdique.

Des réveils de tuberculoses locales sous la même influence ont été également signalés : M. Lepel-Cointet en a communiqué à la Société médicale des Hôpitaux (7 mai 1915) une observation particulièrement intéressante et démonstrative.

Des réveils de lésions tuberculeuses cicatrisées, des coups de fouet donnés à des lésions latentes ont été souvent relatés, ainsi que des hémoptysies formidables avec poussée de broncho-pneumonie tuberculeuse (M. Guinon, Société médicale des Hôpitaux, 7 mai 1915).

Ces diverses réactions sont suffisamment graves pour qu'à l'heure actuelle la tuberculose soit considérée par tous les auteurs et par M. Vincent lui-même comme une contre-indication à la vaccination (Noël Fiessinger, Vincent et Muratet).

En ce qui concerne la pathogénie de ces réactions M. Méry, après en avoir cité un exemple, à la même séance, estime qu'il s'agit là de poussées congestives

déterminées au niveau des lésions bacillaires par l'endotoxine vaccinale, et sans que le mode d'action ait rien de spécifique.

De même que l'existence de foyers tuberculeux même torpides favorise la localisation d'une poussée inflammatoire à ce niveau, de même, croyons-nous, l'existence d'une atteinte antérieure des voies biliaires, voire même l'existence d'un tempérament cholémique peuvent agir comme adjuvants dans la production de phénomènes de cholécystite post-vaccinale.

Le rôle dévolu au foie, dans l'organisme, pour l'élimination des toxines qui y ont pénétré (Roger, Chantemesse et Podvoysotsky, etc.), son atteinte plus ou moins marquée mais constante dans les maladies infectieuses, rendent encore moins surprenant que cette élimination puisse provoquer une poussée inflammatoire et infectieuse au niveau des voies d'excrétion de la bile.

Mais à côté de cette catégorie de faits, nous croyons devoir donner une place importante à ceux où les antécédents pathologiques biliaires avaient une origine typhique ou paratyphique.

Nous n'avons pas, il est vrai, relevé de façon constante dans le passé des malades observés une affection ayant présenté le caractère d'une dothiéntérie.

Mais, nous ne croyons pas que des renseignements d'ordre rétrospectif puissent avoir dans la plupart des cas une valeur étiologique certaine.

En effet, ainsi que nous avons déjà eu l'occasion de le signaler, des travaux récents ont substitué l'infection éberthienne d'origine sanguine, la bacillémie typhique ou paratyphique à la dothiéntérie, maladie à point de départ intestinal, et à tableau clinique classique. De nombreuses formes cliniques anormales, abortives, même apyrétiques ont été décrites. Des localisations éberthiennes sans syndrome de fièvre typhoïde ont été également signalées ainsi que nous l'avons vu plus haut.

Aussi, dans un article récent (*Annales de médecine*, janvier et février 1916), M. Léon Bernard insiste sur les difficultés du diagnostic différentiel de l'embarras gastrique fébrile avec les fièvres typhoïdes légères, frustres, dépourvues de leurs symptômes habituels, et sur la nécessité absolue d'un diagnostic bactériologique.

En présence de semblables conclusions, ces moyens bactériologiques de contrôle étant de date relativement récente, il nous semble logique d'admettre la quasi impossibilité de retrouver dans des antécédents pathologiques des traces certaines d'une affection typhique antérieure.

Or, nous avons montré plus haut les rapports fréquents existant entre la bacillémie typhique ou paratyphique et les accidents d'infection biliaire.

Nous avons signalé également dans notre premier chapitre la persistance à la suite des cholécystites typhiques d'un état infectieux biliaire n'attendant qu'une occasion de se manifester à nouveau.

La survivance parfois extraordinairement longue de cette infection au niveau des voies biliaires, la possibilité de retrouver dans celles-ci des bacilles d'Eberth après de nombreuses années ont été encore mises davantage en lumière, dans ces derniers temps, par les discussions survenues sur la question des « porteurs de germes ».

Enfin, en ce qui concerne la lithiase biliaire (notée dans les antécédents de la plupart de nos malades), les rapports de cette affection avec l'infection chronique des voies biliaires sont depuis longtemps classiques (Naunyn, Gilbert et Fournier).

Sans doute, dans ces dernières années, M. Chauffard et ses élèves Grigaut, Guy Laroche et Flandin ont introduit dans la pathogénie de certaines lithiases un facteur chimique, représenté surtout par la cholestérine, qui, en se précipitant entraîne une irritation de la vésicule.

Ils ont montré combien l'hypercholestérinémie était fréquente au cours de la convalescence de la fièvre typhoïde, et même au cours de processus éberthiens atténués comme la vaccination antityphoïdique (Rouzaud et Cabanis, *Presse médicale*, 12 mars 1913).

Dans ses *Leçons sur la lithiase biliaire* M. Chauffard insiste sur ces résultats, et y voit une relation étroite entre la lithiase biliaire d'origine typhique et l'hypercholestérinémie.

C'est là une notion nouvelle de grande importance, mais qui ne se substitue pas au facteur infectieux agissant par voie ascendante ou descendante. Elle

ne fait que s'ajouter à celui-ci qui garde toujours un rôle primordial dans la pathogénie de ces lithiases biliaires.

Dans ces conditions, il nous semble donc logique d'admettre l'existence fréquente d'une infection typhique ou paratyphique à l'origine de l'infection biliaire chronique ou des crises lithiasiques toujours notées dans les antécédents de nos malades.

Dans cette catégorie de cas les accidents signalés à la suite de la vaccination antityphoïdique nous paraissent présenter une pathogénie particulière, le mode d'action du vaccin étant alors nettement spécifique.

Nous croyons que chez ces sujets une nouvelle dose de poison typhique provoque dans l'organisme une réaction d'ordre anaphylactique.

L'inoculation d'un vaccin produit en effet, vis-à-vis du même virus, un état de susceptibilité particulière pouvant entraîner chez des sujets en état d'infection latente une évolution virulente à laquelle ils eussent sans doute résisté sans cette circonstance.

Des accidents de ce genre ont été signalés à diverses reprises.

Pour continuer la comparaison avec la tuberculose pulmonaire, nous citerons notamment ceux observés fréquemment au cours de cures tuberculiniques, et qui nous paraissent particulièrement intéressants.

M. G. Etienne (*Progrès médical*, 1913) a étudié

ces diverses phases d'anaphylaxie dans la cure tuberculinique et a signalé :

La réaction locale au niveau de l'injection; nodule infiltré, violacé, rapproché par M. Chauffard de l'érythème noueux.

La réaction sur les foyers tuberculeux, déjà étudiée expérimentalement par Arloing, Courmont, Rodet, cliniquement par Küss (*Bulletin médical* 1909).

Enfin les réactions générales accentuées progressivement par la répétition des doses de tuberculine.

En ce qui concerne la vaccination antityphoïdique, ces accidents d'ordre anaphylactique ont été signalés depuis longtemps, et dès novembre 1913 M. Vincent, à la cinquième Réunion Sanitaire provinciale recommandait de ne pas vacciner des sujets ayant eu antérieurement la fièvre typhoïde, pour ne pas s'exposer à ces accidents.

Les complications survenues pendant la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde, les observations de MM. Netter, Brouardel et Giroux, Thiroloix et Bardon, citées dans le chapitre précédent viennent plaider également en faveur de cette conception.

De plus, il est certain, que, dans ces cas où la réaction a un caractère spécifique, l'atteinte antérieure d'un organe prédispose, comme dans les cas vus précédemment, à la localisation à son niveau du processus inflammatoire.

Et de même que l'infection tuberculeuse a tendance à se localiser au niveau du foyer morbide

primitif à la suite d'injections de tuberculine, de même, la réaction d'ordre spécifique suivant l'injection de vaccin antityphique se localisera facilement au niveau de la vésicule biliaire endroit de persistance des bacilles typhiques.

Enfin, chez les sujets à antécédents lithiasiques, dont nous nous sommes occupé plus spécialement au cours de cette étude, l'état d'irritation locale créé par la présence des calculs favorise encore au niveau des canaux biliaires et, en particulier de la vésicule ce processus inflammatoire qui donne lieu alors à des manifestations bruyantes, et notamment à des crises de coliques hépatiques dont nous avons cité plusieurs observations.

IV

CONCLUSIONS

1° Des réactions vésiculaires n'ont jamais été signalées à notre connaissance au cours de la vaccination antityphoïdique pratiquée chez les sujets sans passé biliaire, et nous n'en avons personnellement observé aucune ;

2° Mais plusieurs auteurs en ont signalé au cours de la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde ;

3° Nous en avons observé également au cours de la vaccination antityphoïdique de sujets à antécédents hépatiques ou lithiasiques ;

4° Ces réactions nous semblent devoir être attribuées dans certains cas à une poussée inflammatoire non spécifique produisant une exaltation de virulence sur l'état infectieux biliaire chronique préexistant ;

5° Au cours de la vaccinothérapie, et dans les cas où l'état infectieux biliaire a une origine éberthienne ou paratyphique, les réactions signalées paraissent en rapport avec des accidents d'ordre anaphylactique ;

6° Les accidents observés au cours de la vaccinothérapie doivent avoir pour résultat de faire injecter

le vaccin à la période de début de la maladie et à des doses prudentes ;

5° Ceux observés au cours de la vaccination de sujets à antécédents hépatiques ou lithiasiques sont *ayant eu des antécédents hépatiques ou lithiasiques* *ou antécédents de choléra, etc.* sont suffisamment graves pour que ces antécédents constituent une contre-indication à la vaccination.

Vu : le Président de la thèse,

GILBERT

Vu : le Doyen

ROGER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

- Abrami*. — Ictères infectieux d'origine septicémique. Thèse de Paris, 1910.
- Abrami et Sevestre*. — A propos de la vaccination anti-typho-paratyph. (Soc. med. Hôp. Paris, 1916).
- Audibert*. — L'Eberthémie (Revue Générale, Gaz. Hôp., 1910).
- Apard*. — Traitement de la fièvre typhoïde infantile par injections de vaccin spécifique. Thèse Montpellier, 1915).
- Bernadou*. — Cholécystites éberthiennes. Thèse Montpellier, 1910).
- Bernard (Léon)*. — Formes légères de la dothiéntérie et l'embarras gastrique fébrile. Les limites de la fièvre typhoïde (Annales de Médecine, janv.-févr., 1916).
- Bourges (H.)*. — Les Formes actuelles du syndrome typhoïdique (Archives de Médecine et de Pharmacie navales. Paris, 1915-1916).
- Contribution à l'étude clinique des infections paratyphoïdes (Bulletin médical, Paris, 1916).
- Berthélémy*. — Angiocholécystite de la fièvre typhoïde. Thèse de Paris, 1908-1909.
- Brouardel (Georges) et Giroux (René)*. — Société médicale des Hôpitaux de Paris, 5 décembre 1913.
- Castaigne et Paillard*. — La Vaccination antityphoïdique (Journal médical français, oct. 1913).
- Carles*. — Les Fièvres paratyphoïdes. Paris, 1916.
- Chauffard*. — Leçons sur la Lithiase biliaire. Paris, 1914.

Chiarolanza-Raffaële. — Etude expérimentale sur les Cholécytites éberthiennes (in Bull. Inst. Pasteur, 1909).

Clements et Dawson. — Journal of the Royal Army Medical Corps, 1912.

Cushing. — John Hopkins Hosp. Bull., 1898.

Demanche. — Infection paratyphoïde des voies biliaires. Thèse de Paris, 1907-1908.

Elgin. — Ann. J. Publ. Health. Accidents following Vaccination. New-York, 1915.

Etienne (G.). — Phases d'anaphylaxie de la cure tuberculinique (Progrès médical, 1913).

Faivre. — Note sur l'influence de la vaccination antityph. chez les porteurs de gonocoques (Gaz. hebdom. Soc. méd., Bordeaux, 1915).

Fiessinger (N.). — Les Contre-indications de la vaccination antityph. (Journal des Praticiens, 5 juin 1915).

Flandin. — Pathogénie de la Lithiase biliaire. Thèse de Paris, 1911-1912.

Förster et Kayser. — München Med. Woche, 1904-1905-1908.

Göppert. — Zur Frage der Impfschädigung (Therap. monat. Berlin, 1914).

Garnier et Lereboullet. — Leçons cliniques sur les maladies du foie.

Great Britain War Office. — Antityphoid inoculation. London, 1916.

Küss. — Questions de tuberculose (Bull. méd., 1909).

Le Clerc. — Embarras gastrique prolongé. Ses rapports avec l'infection éberthienne (Normandie méd. Rouen, 1913).

Lafond. — Septicémie éberthienne pure subaiguë. Thèse Montpellier, 1909-1910.

Leclainche. — Contribution à l'étude des accidents de vaccination (Revue de Méd. vétérinaire, septemb. 1911).

- Lemierre et Abrami.* — L'Infection éberthienne des voies biliaires (Arch. des malad. de l'app. digestif, janvier 1908).
- Lepel-Cointet.* — Réveil d'une tuberculose ganglionnaire à la suite de la vaccination antityphoïdique (Bull. Soc. méd. des Hôp. Paris, 1915).
- Markowski.* — Les Cholecystites typhiques. Thèse Montpellier, 1915.
- Merklen.* — Déterminisme étiologique d'un érythème maculo-papuleux consécutif à la vaccination antityphoïdique (Bull. Soc. méd. des Hôp. Paris, 1915).
- Méry et Hallé.* — Sur certaines formes de réactions vaccinales (Soc. méd. Hôp. Paris, 1916).
- Minet (J.).* — Les Complications des fièvres paratyphoïdes (Presse médicale. Paris, 1916).
- Netter (A.).* — Vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde (Soc. méd. Hôp. Paris, 1913).
- Nobécourt, Paiseau et Marmier.* — Soc. méd. Hôp. Paris, 1915.
- Penau (H.).* — Bacillémie éberthienne et paratyphique chez les typhovaccinés (Journal de Pharm. et de Chim. Paris, 1915).
- Pruvost.* — La Vaccinothérapie chez l'enfant. Thèse de Paris, 1914.
- Quénu et Duval.* — Rapport au Congrès international de Chirurgie à Bruxelles. Paris, 1908.
- Raimond, Ortoni et Parisot.* — Formes et débuts anormaux de la fièvre paratyphoïde (Arch. de Méd. et de Pharm. milit. Paris, 1916-1917).
- Ribadeau-Dumas.* — L'hyperhémie typhovaccinale (Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1917).
- Richet (Charles).* — Société de Biologie, 1902.
- Roger (H.).* — Les Vaccins (Revue d'hygiène. Paris, 1915).
- Satre (H.).* — Réactions orchio-épididymo-funiculaires consécutives à la vaccination antityph. et antiparatyphoïde (Progrès médical. Paris, 1916).

- Sacquepée* (E.). — Les porteurs de germes (Bull. de l'Institut Pasteur, 30 janv. 1910).
- Savariaud*. — Des cholécystites dans la fièvre typhoïde (Bull. Soc. Chirurg., 7 décembre 1910).
- Simon*. — Les Fièvres paratyphoïdes (Journ. Méd. Chirurg. pratique. Paris, 1916).
- Vincent* (H.). — La Bile et les Porteurs de germes (Compte rendu Soc. Biologie, 17 juin 1916).
- Vincent et Muratet*. — Fièvres typhoïdes et paratyphoïdes Paris, 1917.
- Weisgerber*. — Vaccin antityphique. Etat actuel. Thèse de Paris, 1912.
- Weinsveig*. — Vaccinothérapie typhique. Thèse de Paris, 1913-1914).

